Fludarabine Labatec® i.v.

Composition

Principe actif: Phosphate de fludarabine.

Excipients: Mannitol.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Flacons perforables contenant un lyophilisat pour injection/ perfusion de 50 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B. Le traitement de première intention avec Fludarabine Labatec ne doit être initié que chez des patients qui sont déjà à un stade avancé de la maladie, c'est-à-dire aux stades B ou C de la classification de Binet, accompagné de symptômes liés à la maladie ou de signes d'une progression de la maladie.

Traitement du lymphome non hodgkinien de faible malignité au stade 3 à 4, chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement standard par au moins une substance alkylante ou chez lesquels la maladie a progressé pendant ou après le traitement standard.

Posologie/Mode d'emploi

Fludarabine Labatec ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin expérimenté en oncologie.

On administre Fludarabine Labatec par injection intraveineuse en bolus ou par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Reconstitution des solutions: voir «Remarques particulières/Remarques concernant la manipulation».

Posologie usuelle

La dose recommandée est de 25 mg de phosphate de fludarabine par mètre carré de surface corporelle. Elle est administrée en cures de 5 jours successifs, répétées tous les 28 jours.

La durée du traitement dépend de son efficacité et de la tolérance du médicament.

Chez les patients atteints de LLC, après l'obtention de la réponse maximale (rémission complète ou partielle, normalement 6 cycles thérapeutiques), il faut effectuer encore 3 cycles thérapeutiques avec Fludarabine Labatec avant d'interrompre la préparation.

Chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien de faible malignité, il est également recommandé d'effectuer le traitement par Fludarabine Labatec jusqu'à obtention de la meilleure réponse (rémission complète ou partielle). Il faut envisager ensuite deux cycles supplémentaires pour consolider l'action. Dans les études cliniques, la majorité des patients atteints de lymphome non hodgkinien de faible malignité n'a pas été traitée pendant plus de 8 cycles.

Instructions spéciales de posologie

Le dosage doit se faire avec une prudence particulière chez les patients âgés de plus de 70 ans.

Les données disponibles chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min) sont limitées. C'est pourquoi, il est nécessaire de mesurer la clairance de la créatinine chez les patients chez lesquels on suspecte cliniquement une insuffisance rénale ou chez ceux âgés de plus de 70 ans. Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être réduite de 50% et une surveillance hématologique étroite doit être instaurée pour évaluer la toxicité du traitement. Fludarabine Labatec est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Fludarabine Labatec chez des patients insuffisants hépatiques.

Chez ces patients, on utilisera Fludarabine Labatec avec prudence et uniquement lorsque les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels.

Aucune étude clinique sur l'efficacité et la sécurité d'emploi n'a été effectuée chez l'enfant et l'adolescent.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation;

insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min;

anémie hémolytique décompensée;

grossesse, allaitement.

Mises en garde et précautions

Neurotoxicité

Au cours d'études de recherche de dose chez des patients atteints de leucémie aiguë, le phosphate de fludarabine a entraîné à fortes doses des effets neurologiques sévères, allant jusqu'à une cécité, un coma et le décès. Cette forte toxicité sur le système nerveux central est survenue chez 36% des patients traités par des doses environ quatre fois supérieures à la dose recommandée pour le traitement de la LLC et du lymphome non hodgkinien de faible malignité (96 mg/m²/jour pendant 5–7 jours). Chez les patients traités par la dose recommandée pour le traitement de la LLC et du lymphome non hodgkinien de faible malignité, les effets sévères sur le SNC ont été rares (coma et excitation) ou occasionnels (confusion). Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler d'éventuels signes d'effets secondaires neurologiques.

On ignore quels sont les effets sur le système nerveux central d'une administration chronique de Fludarabine Labatec. Dans quelques études comportant une durée de traitement relativement longue (jusqu'à 26 cycles), les patients ont cependant toléré la dose recommandée.

Etat de santé déficient

Chez les patients présentant un état de santé déficient, Fludarabine Labatec ne doit être administré qu'avec prudence et après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque. Ceci s'applique particulièrement aux patients présentant une altération sévère de la fonction médullaire (thrombocytopénie, anémie et/ou granulocytopénie), une immunodéficience ou des antécédents d'infections opportunistes. Un traitement préventif doit être envisagé chez les patients présentant un risque élevé d'infections opportunistes.

Myélosuppression

Une myélosuppression sévère, en particulier une anémie, une thrombocytopénie et une neutropénie, ont été rapportées chez des patients traités par le phosphate de fludarabine (chiffre le plus bas de granulocytes après en moyenne 13 jours (dispersion: 3–25 jours) et chiffre le plus bas de plaquettes après en moyenne 16 jours (dispersion: 2–32 jours).

Plusieurs cas sévères de pancytopénie, d'une durée allant de 2 mois à un an et en partie d'issue fatale, ont été observés.

Des contrôles réguliers de l'hémogramme sont recommandés pour détecter l'éventuel développement d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombocytopénie.

Progression de la maladie

Une progression de la maladie et une transformation (p.ex. syndrome de Richter) ont fréquemment été rapportées chez des patients atteints de LLC.

Transfusion de produits sanguins

Une réaction du greffon contre l'hôte, déclenchée par une transfusion de sang non irradié (réaction des lymphocytes transfusés (immunocompétents) contre l'organisme receveur) a été observée chez des patients traités par le phosphate de fludarabine. Une issue fatale à cette maladie a très souvent été rapportée. C'est pourquoi les patients nécessitant des transfusions sanguines pendant ou après le traitement par le phosphate de fludarabine, ne devront recevoir que du sang irradié.

Cancer cutané

Une aggravation ou une récidive d'affections cutanées préexistantes ou une nouvelle apparition de telles affections ont été rapportées chez plusieurs patients, pendant et après un traitement au phosphate de fludarabine.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été observé chez des patients traités par le phosphate de fludarabine et présentant une grande masse tumorale. Des précautions appropriées devront être prises chez les patients ayant un risque de développer une telle complication.

Phénomènes auto-immuns

Des événements auto-immuns mettant en jeu le pronostic vital et parfois mortels (p.ex. anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune, pemphigus, syndrome d'Evans), ont été rapportées pendant et après le traitement par le phosphate de fludarabine, indépendamment des antécédents d'affection auto-immune ou de positivité du test de Coombs du patient. La majorité des patients ayant déjà développé une anémie hémolytique lors d'un traitement antérieur, a réagit de nouveau par une hémolyse lors de la réadministration de phosphate de fludarabine.

Des contrôles étroits à la recherche de signes d'une anémie hémolytique auto-immune (chute de l'hémoglobine en relation avec une hémolyse et un test de Coombs positif) doivent donc être effectués pendant le traitement par Fludarabine Labatec.

L'interruption du traitement par Fludarabine Labatec est recommandée en cas de survenue d'une hémolyse. Les mesures thérapeutiques les plus fréquentes lors d'une anémie hémolytique auto-immune sont des transfusions sanguines (sang

irradié, voir ci-dessus) et un traitement par corticostéroïdes.

Grossesse

Fludarabine Labatec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (p.ex. situation mettant en jeu le pronostic vital, absence de traitement alternatif sûr sans compromettre le bénéfice thérapeutique, impossibilité d'éviter un traitement). Il pourrait entraîner des lésions foetales (voir «Grossesse, allaitement», «Données précliniques»). Le médecin prescripteur ne devrait envisager son utilisation que lorsque le bénéfice potentiel justifie le dommage potentiel pour le foetus.

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement par Fludarabine Labatec.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le foetus (voir «Grossesse/Allaitement», «Données précliniques»).

Contraception

Les femmes en âge de procréer ou les hommes fertiles doivent utiliser des contraceptifs efficaces pendant le traitement et au moins les 6 mois suivant celui-ci (voir «Grossesse/Allaitement»).

Allaitement

Il ne faut pas commencer un allaitement pendant le traitement par Fludarabine Labatec. Les femmes allaitant doivent arrêter l'allaitement.

Vaccinations

Les propriétés immunosuppressives de Fludarabine Labatec compromettent le succès des vaccinations et diminuent la pertinence des tests cutanés. En raison du risque d'infection, on n'inoculera aucun vaccin vivant pendant et après le traitement par Fludarabine Labatec.

Interactions

Lors d'un essai clinique utilisant le phosphate de fludarabine en association avec la pentostatine (déoxycoformycine) pour le traitement de LLC réfractaires au traitement, on a observé une fréquence inacceptable d'accidents pulmonaires toxiques d'évolution mortelle. En conséquence, l'utilisation de Fludarabine Labatec en association avec la pentostatine est déconseillée.

Le dipyridamole et d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peuvent diminuer l'effet thérapeutique de Fludarabine Labatec.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Les résultats des études d'embryotoxicité après administration intraveineuse chez le rat et le lapin ont montré un potentiel embryolétal et tératogène aux doses thérapeutiques. Les données précliniques chez le rat ont indiqué que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent la barrière foeto-placentaire (voir «Données précliniques»).

Les données concernant l'emploi de phosphate de fludarabine pendant le premier trimestre de la grossesse sont très limitées: le cas d'un nouveau-né atteint d'une absence bilatérale de radius et de pouces normaux, d'une thrombocytopénie, d'un anévrysme de la fosse ovale et d'une petite ouverture du canal artériel a été rapporté. La perte de l'enfant au début de la grossesse a été observée non seulement lors d'un traitement en monothérapie mais aussi lors de traitements combinés.

Fludarabine Labatec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le foetus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des contraceptifs efficaces pendant le traitement et au moins les 6 mois suivant celui-ci (voir «Mises en garde et précautions» et «Données précliniques»).

Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait. Les données précliniques indiquent toutefois que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang dans le lait maternel.

C'est pourquoi l'allaitement ne doit pas être commencé pendant le traitement par Fludarabine Labatec. Les femmes allaitant doivent arrêter l'allaitement (voir «Mises en garde et précautions» et «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Une fatigue, une faiblesse, des troubles visuels, une confusion, une excitation et des crises convulsives ayant été observées, Fludarabine Labatec peut affecter l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont: myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie et anémie), infections (dont pneumonie), toux,

fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, fatigue et sensation de faiblesse. Les autres effets souvent observés sont: stomatite, malaise, oedèmes, frissons, neuropathie périphérique, troubles visuels, anorexie, mucite et éruptions cutanées. Des infections opportunistes sévères sont survenues pendant le traitement par le phosphate de fludarabine. Des décès faisant suite à des effets secondaires graves ont été rapportés.

La liste ci-dessous selon la terminologie MedDRa répertorie les effets indésirables du phosphate de fludarabine d'après les fréquences. Ces indications reposent sur les données issues des études cliniques, indépendamment du lien de causalité avec le phosphate de fludarabine. Les effets indésirables rares proviennent essentiellement de l'expérience post-marketing.

Infections

Très fréquent: pneumonies (jusqu'à 22%), infections opportunistes (20,1%), y compris la réactivation d'infections virales latentes, p.ex. zona, infections à virus d'Epstein-Barr et leucoencéphalopathie progressive multifocale.

Néoplasmes

Fréquent: syndrome myélodysplastique et leucémie myéloïde aiguë (le plus souvent en rapport avec un traitement préexistant, concomitant ou ultérieur par des substances alkylantes, des inhibiteurs des topoisomérases ou une irradiation).

Rare: cancer cutané.

Circulation sanguine et lymphatique

Très fréquent: neutropénie (62,6%), thrombocytopénie (56,4%) et anémie (jusqu'à 60%).

La myélosuppression peut être sévère et cumulative.

Système immunitaire

Occasionnel: anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'Evans, hémophilie acquise, thrombocytopénie auto-immune.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: anorexie.

Troubles psychiatriques

Occasionnel: confusion.

Rare: excitation.

Système nerveux

Fréquent: neuropathie périphérique.

Rare: crises convulsives, coma.

Troubles oculaires

Fréquent: troubles visuels.

Rare: névrite optique, neuropathie optique, cécité.

Coeur, vaisseaux

Rare: Défaillance cardiaque, arythmies.

Organes respiratoires

Très fréquent: toux (20%).

Occasionnel: Réactions d'hypersensibilité au niveau des poumons (infiltrats pulmonaires, pneumonie et fibrose pulmonaire), s'accompagnant de dyspnée et de toux.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent: nausées et vomissements (23,4%), diarrhée (14,1%).

Fréquent: stomatite.

Occasionnel: modifications des taux d'enzymes pancréatiques, hémorragies gastro-intestinales.

Troubles hépato-biliaires

Occasionnel: modifications des taux d'enzymes hépatiques.

Troubles cutanés

Fréquent: éruptions cutanées.

Rare: nécrolyse épidermique chronique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus.

Troubles rénaux et urinaires

Rare: cystite hémorragique, néphropathie hyperuricémique aiguë avec insuffisance rénale aiguë (voir syndrome de lyse tumorale).

Troubles généraux

Très fréquent: fièvre, fatigue, sensation de faiblesse.

Fréquent: frissons, malaise, oedèmes.

Occasionnel: syndrome de lyse tumorale (y compris insuffisance rénale, hyperkaliémie, acidose métabolique, hématurie, excrétion de cristaux d'acide urique, hyperuricémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie).

Surdosage

De fortes doses de phosphate de fludarabine sont responsables d'une toxicité irréversible sur le système nerveux central, pouvant se caractériser par une cécité de survenue retardée, un coma et le décès. De fortes doses peuvent aussi induire une thrombocytopénie et une neutropénie, suite à la myélosuppression.

On ne connaît pas d'antidote spécifique lors d'un surdosage de phosphate de fludarabine. Il faut dans ces cas, arrêter la préparation et instaurer un traitement symptomatique.

Propriétés/Effets

Code ATC: L01BB05

Mécanisme d'action, pharmacodynamie

Fludarabine Labatec contient du phosphate de fludarabine, un nucléotide fluoré analogue du virostatique vidarabine (ara-A, 9-β-D-arabinofuranosyladénine), qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine-désaminase.

Le phosphate de fludarabine (2F-ara-AMP) est rapidement déphosphorylé en fludarabine (2F-ara-A). Celle-ci est incorporée dans les cellules, puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine-kinase en triphosphate actif, le 2F-ara-ATP. Ce métabolite empêche la synthèse d'ADN, en inhibant la ribonucléotide-réductase, l'ADN-polymérase α, δ et ε, la ADN-primase et l'ADN-ligase. De plus, inhibant partiellement l'activité de l'ARN-polymérase, il réduit de la synthèse des protéines.

Bien que le mécanisme d'action du 2F-ara-ATP ne soit pas complètement élucidé, on peut admettre que ses effets sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent à l'inhibition de la croissance cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN étant le facteur dominant. En outre, des études in vitro ont montré que l'exposition de lymphocytes au 2F-ara-A déclenche une apoptose. Par conséquent, les tumeurs malignes lymphatiques, mais aussi les lymphocytes normaux sont détruits.

Une corrélation nette entre la pharmacocinétique du 2F-ara-A et l'efficacité du traitement chez les cancéreux n'a pas été retrouvée. La survenue d'une neutropénie et de modifications de l'hématocrite a cependant montré que l'effet cytotoxique du phosphate de fludarabine induit une inhibition dose-dépendante de l'hématopoïèse.

Efficacité clinique

Dans une étude multicentrique comparative, 938 patients, jusqu'alors non traités, atteints de LLC à un stade avancé (stade B ou C de Binet) ont été traités soit par le phosphate de fludarabine, soit par le protocole CAP (cyclophosphamide, adriamycine, prednisolone) ou CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisolone) pendant 6 mois. Les taux de rémission ont été de 71,1% sous phosphate de fludarabine, de 58,2% sous CAP et de 71,5% sous CHOP; la médiane de survie, avec des valeurs de 69,67 et 70 mois, n'a pas différé entre les groupes.

Pharmacocinétique

Après administration de 2F-Ara-AMP, la pharmacocinétique du métabolite 2F-Ara-A est dose-linéaire.

Après une perfusion unique pendant 30 minutes d'une dose de 25 mg de 2F-ara-AMP par mètre carré de surface corporelle, à des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, des pics plasmatiques moyens de 3,5–3,7 µM ont été mesurés à la fin de la perfusion. Lors d'un traitement de cinq jours, les taux de 2F-ara-A ont montré une accumulation modérée, avec des pics plasmatiques moyens de 4,4–4,8 µM à la fin de la dernière perfusion. Pendant une période thérapeutique de cinq jours, les taux plasmatiques minimaux de 2F-ara-A ont augmenté d'un facteur 2 environ. Une accumulation de 2F-ara-A au cours de plusieurs cycles thérapeutiques peut être exclue.

Distribution

Des études sur la pharmacocinétique du 2F-ara-A ont montré un volume de distribution moyen (V_{ss}) de 83 l/m² (2,4 l/kg). Il existe une grande variabilité interindividuelle.

Des études in-vitro avec des protéines plasmatiques humaines n'ont pas mis en évidence de forte liaison aux protéines du 2F-ara-A.

Métabolisme

Le phosphate de fludarabine (2F-ara-AMP) est transformé dans l'organisme humain en très peu temps en son principal métabolite, le 2F-ara-A. Le 2F-ara-A est incorporé activement dans les cellules leucémiques où il se transforme en 2F-ara-ATP, le métabolite cytotoxique.

La 2F-ara-hypoxanthine, le métabolite principal chez le chien, n'a été détectée dans les urines humaines qu'en faible quantité.

Elimination

Les taux plasmatiques de 2F-ara-A ont décru en trois phases avec une demi-vie initiale d'environ 5 minutes, une demi-vie intermédiaire de 1–2 heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures. La clairance plasmatique totale moyenne est de 79 ml/min/m² (2,2 ml/min/kg).

Le 2F-ara-A est éliminé essentiellement par les reins. 40 à 60% de la dose i.v. administrée sont éliminés dans les urines. On ignore le devenir du pourcentage restant. Des études sur le bilan de masse chez des animaux de laboratoire avec du ^{3}H-2F-ara-AMP ont montré une excrétion urinaire complète des substances radiomarquées. La 2F-ara-hypoxanthine, le principal métabolite chez le chien, n'a été détectée dans les urines humaines qu'en faible quantité.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique totale du métabolite principal, le 2F-ara-A, est corrélée avec celle de la créatinine. Chez les patients insuffisants rénaux, une augmentation de l'exposition au 2F-ara-A (AUC) et une diminution de la clairance du 2F-ara-A ont été démontrées. Une réduction de la dose est donc indiquée (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Insuffisance hépatique

On ne dispose pas d'études de pharmacocinétique chez des patients insuffisants hépatiques.

Gériatrie

Il n'existe pas d'études de pharmacocinétique chez les patients âgés.

Pédiatrie

Il n'existe pas d'études de pharmacocinétique chez l'enfant.

Données précliniques

Embryotoxicité

Il ressort des résultats des études d'embryotoxicité chez le rat et le lapin que le phosphate de fludarabine a un potentiel embryolétal et tératogène qui se traduit par des malformations squelettiques, une perte du poids foetal et une perte post-implantatoire. En raison de la marge thérapeutique étroite entre les doses tératogènes dans les essais sur l'animal et la dose thérapeutique, ainsi que par analogie avec d'autres substances du groupe des antimétabolites pour lesquelles on soupçonne une interaction avec le processus de différenciation, on peut admettre que l'utilisation thérapeutique de Fludarabine Labatec s'accompagne d'un risque important d'effets tératogènes chez l'homme (cf. «Grossesse/Allaitement»).

Les données précliniques chez le rat indiquent qu'après administration intraveineuse, le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang de la mère dans le lait maternel. Dans une étude de toxicité sur le développement péri/postnatal chez le rat, le phosphate de fludarabine a été administré par voie intraveineuse à des doses de 1, 10 et 40 mg/kg/jour à la fin de la gestation et pendant l'allaitement. Les portées du groupe ayant reçu la dose élevée ont présenté une moindre augmentation du poids corporel, une viabilité réduite ainsi qu'un retard de maturation osseuse au 4e jour après la naissance. Il faut cependant tenir compte du fait que la période d'administration englobait également la phase tardive de développement prénatal (voir «Grossesse/Allaitement»).

Potentiel génotoxique, tumorigénicité

Le phosphate de fludarabine a induit des aberrations chromosomiques dans un test cytogénétique in vitro, a produit des lésions de l'ADN dans un test d'échanges de chromatides soeurs et a augmenté le taux de micronoyaux au test du micronucleus chez la souris in vivo. Par contre, les essais de mutation génique et les tests létaux dominants chez des souris mâles ont donné des résultats négatifs. Des propriétés mutagènes ont aussi été mises en évidence dans des cellules somatiques, mais n'ont pas été trouvées dans les gamètes.

La supposition selon laquelle cette substance induit des tumeurs est basée sur l'effet bien connu du phosphate de fludarabine sur l'ADN et sur les résultats des études de mutagénicité. On n'a pas effectué d'études particulières chez l'animal sur la tumorigénicité, car les soupçons existants, concernant le risque plus élevé de développement secondaire de tumeurs induit par le phosphate de fludarabine, ne peuvent être vérifiés qu'à l'aide des données épidémiologiques.

Tolérance locale

Les résultats d'essais chez l'animal avec administration intraveineuse de phosphate de fludarabine ne laissent présager aucune irritation locale importante au point d'injection. Même lors d'une erreur d'injection, aucun symptôme irritatif local important n'a été observé après administration paraveineuse, intraartérielle et intramusculaire d'une solution aqueuse de 7,5 mg/ml de phosphate de fludarabine.

La ressemblance des lésions digestives observées dans les expérimentations animales après administration intraveineuse et intragastrique laisse

supposer que l'entérite induite par le phosphate de fludarabine est un effet systémique.

Remarques particulières

Incompatibilités

Fludarabine Labatec ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

La solution reconstituée (cf. «Instructions pour la manipulation») ne contient pas de conservateur. Il a été demontré qu'elle reste chimiquement et physiquement stable pendant 8 heures si elle est conservée à température ambiante (15 à 25ºC) et pendant 7 jours en cas de stockage au réfrigérateur (2- 8ºC, à l'abri de la lumière). Pour des raisons microbiologiques, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

La solution diluée avec du NaCI à 0,9 % pour l'injection en bolus ou pour la perfusion (cf. «Instructions pour la manipulation») est chimiquement et physiquement stable pendant 8 heures si elle est conservée à température ambiante (15 -25ºC) et pendant 24 heures en cas de stockage au réfrigérateur (2 – 8ºC, à l'abri de la lumière). Pour des raisons microbiologiques, la solution diluée doit être utilisée immédiatement après sa préparation. Si ce n'est cependant pas possible, les délais d'utilisation après préparation ainsi que les conditions de stockage sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à 2-8ºC, à moins que la dilution ait été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Remarques concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur ou congeler.

Remarques concernant la manipulation

Préparation de la solution et administration

Reconstituer le lyophilisat avec 2 ml d'eau pour préparations injectables. Il devrait se dissoudre complètement en moins de 15 secondes. Le concentré ainsi obtenu contient 25 mg/ml de phosphate de fludarabine.

Fludarabine Labatec est administré par injection intraveineuse en bolus ou par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Pour l'injection en bolus, diluer la quantité nécessaire de concentré avec 10 ml de solution saline à 0,9%.

Pour la perfusion, diluer la quantité nécessaire de concentré avec 100 ou 125 ml de solution saline à 0,9%.

Fludarabine Labatec ne doit être administré que par voie intraveineuse. Jusqu'ici, aucun effet secondaire local grave n'a été rapporté après administration paraveineuse. Toutefois, on veillera à éviter absolument toute administration paraveineuse accidentelle de Fludarabine Labatec.

Remarque concernant les cytotoxiquesLes directives relatives aux cytostatiques doivent être respectées lors de la manipulation de Fludarabine Labatec, de la préparation des solutions et de leur élimination.

Numéro d'autorisation

60124 (Swissmedic).

Présentation

Fludarabine Labatec lyophilisat 50 mg: flacons perforables 1,5 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Janvier 2010.